

TỶ LỆ THẤT BẠI ĐIỀU TRỊ VÀ ĐẶC ĐIỂM GEN KHÁNG THUỐC HIV Ở NGƯỜI BỆNH ĐANG ĐIỀU TRỊ ARV TẠI VIỆT NAM (2020 – 2023)

Nguyễn Mạnh Trường^{1,✉}, Trần Văn Giang¹, Phạm Ngọc Thạch^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Tại các quốc gia có thu nhập thấp như Việt Nam, HIV kháng thuốc là rào cản lớn trong điều trị ARV. Nghiên cứu theo dõi 2.026 người bệnh HIV đang được điều trị ARV tại 11 cơ sở y tế trong 24 tháng để xác định tỷ lệ thất bại điều trị và đặc điểm gen kháng thuốc HIV. Tiêu chuẩn lựa chọn gồm người bệnh HIV đang điều trị ARV có tải lượng virus (TLVR) dưới ngưỡng phát hiện khi bắt đầu nghiên cứu, định kỳ 6 tháng/lần xét nghiệm đo TLVR và giải trình tự gen kháng thuốc nếu thất bại điều trị được thực hiện. Tỷ lệ thất bại điều trị sau 6, 12, 18, 24 tháng lần lượt là 1,23%, 1,09%, 0,64% và 0,89%. 30 trong số 67 người bệnh thất bại điều trị (44,78%) có đột biến gen kháng thuốc. Các đột biến gen được phát hiện kháng lại cả 3 nhóm thuốc ức chế: enzym protease, enzym sao chép ngược tương tự nucleoside và enzym sao chép ngược không phải nucleoside. Việc theo dõi TLVR định kỳ kết hợp phản hồi kết quả sớm giúp duy trì tỷ lệ thất bại điều trị ở mức thấp.

Từ khóa: HIV, thất bại điều trị, kháng thuốc, đột biến.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

HIV/AIDS vẫn là một đại dịch toàn cầu với gánh nặng y tế và xã hội đáng kể. Cho đến nay, chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu có khả năng loại bỏ hoàn toàn HIV ra khỏi cơ thể người nhiễm và người bệnh phải sử dụng thuốc kháng virus (ARV - Antiretroviral) suốt đời để kiểm soát tình trạng bệnh.¹ Các nghiên cứu đã chứng minh rằng ARV có hiệu quả trong việc ức chế sự nhân lên của virus, làm giảm tải lượng HIV trong huyết tương xuống mức thấp nhất, qua đó góp phần hạn chế nguy cơ lây truyền HIV trong cộng đồng.² Một khảo sát toàn quốc tại Việt Nam vào năm 2020 cho thấy tỷ lệ người bệnh điều trị ARV đạt ức chế tải lượng virus sau 12 ± 3 tháng là 96,4%, đáp ứng được mục tiêu thứ ba trong bộ chỉ tiêu “95-95-95” do UNAIDS đề xuất.³

Trong bối cảnh các nguồn viện trợ quốc tế cho điều trị HIV tại Việt Nam đang ngày càng bị cắt giảm, chi phí điều trị đang được chuyển dần sang hệ thống bảo hiểm y tế hoặc người bệnh tự chi trả.⁴ Do đó, mở rộng tiếp cận và sử dụng ARV hiệu quả cần đi kèm với giám sát tình trạng kháng thuốc định kỳ và điều chỉnh kịp thời phác đồ điều trị khi thất bại xảy ra.

Việt Nam đặt mục tiêu kiểm soát và tiến tới loại trừ HIV/AIDS vào năm 2030. Để đạt mục tiêu này, cần tăng cường đầu tư cho công tác phòng, chống HIV, đặc biệt là giám sát tải lượng virus và phát hiện sớm thất bại điều trị nhằm giảm nguy cơ lây truyền trong cộng đồng. Tuy nhiên, việc cắt giảm hỗ trợ từ các tổ chức quốc tế khiến người bệnh phải đồng chi trả khi điều trị tại tuyến trên, trong khi các cơ sở y tế tuyến dưới lại thiếu năng lực thực hiện các xét nghiệm chuyên sâu trong đó có xét nghiệm tải lượng HIV và xét nghiệm kháng thuốc. Hệ quả là một số người bệnh bỏ điều trị do khó khăn

Tác giả liên hệ: Nguyễn Mạnh Trường

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: manhtruongbmt@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 26/06/2025

Ngày được chấp nhận: 27/07/2025

tài chính, làm gia tăng nguy cơ kháng thuốc và thất bại điều trị.⁵

Nghiên cứu nhằm xây dựng hệ thống giám sát và phát hiện sớm tình trạng thất bại điều trị ARV và kháng thuốc HIV tại 11 cơ sở y tế tại Việt Nam, nơi có tỷ lệ người nhiễm HIV cao. Thông qua đo tải lượng virus và phân tích đột biến gen kháng thuốc, nghiên cứu hỗ trợ bác sĩ trong việc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp, tối ưu hóa hiệu quả điều trị, hạn chế lây truyền và giảm số ca nhiễm mới.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Người bệnh nhiễm HIV đang được theo dõi và điều trị ARV tại 11 cơ sở y tế tại các tỉnh/thành: Hà Nội, Hải Dương, Hưng Yên, Phú Thọ, Yên Bái, Quảng Ninh, Nghệ An và Hà Tĩnh từ tháng 10/2020 đến tháng 4/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Người bệnh đáp ứng tất cả các điều kiện sau:

- Trên 16 tuổi.
- Được chẩn đoán nhiễm HIV theo hướng dẫn xét nghiệm HIV quốc gia.⁶
- Tại thời điểm bắt đầu vào nghiên cứu đã được điều trị ARV từ 6 tháng trở lên.
- Có kết quả xét nghiệm tải lượng HIV dưới ngưỡng phát hiện (< 50 bản sao/ml) tại thời điểm bắt đầu vào nghiên cứu.
- Được theo dõi và điều trị liên tục trong thời gian 24 tháng từ khi bắt đầu vào nghiên cứu.
- Đồng ý tham gia và ký phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Người bệnh không có đủ kết quả xét nghiệm tải lượng HIV mỗi 6 tháng/lần (5 lần) do thiếu mẫu bệnh phẩm, mẫu bệnh phẩm không đủ để xét nghiệm, mẫu đã xét nghiệm nhưng không ra kết quả.

2. Phương pháp

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: từ tháng 10/2020 đến tháng 4/2023 (từ khi thu nhận người bệnh đầu tiên đến khi người bệnh cuối cùng hoàn thành xét nghiệm).

Địa điểm nghiên cứu: 11 cơ sở y tế, bao gồm: Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (NHTD), Bệnh viện đa khoa Đống Đa (Hà Nội), Bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh, Bệnh viện đa khoa tỉnh Nghệ An, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới tỉnh Hải Dương, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới tỉnh Hưng Yên, Bệnh viện 09 (Hà Nội), Trung tâm kiểm soát bệnh tật tỉnh Hà Tĩnh, Trung tâm y tế Quận Nam Từ Liêm (Hà Nội), Trung tâm y tế huyện Yên Bình (Yên Bái), Trung tâm y tế huyện Thanh Sơn (Phú Thọ).

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu, theo dõi dọc.

Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức ước lượng một tỷ lệ (theo hướng dẫn WHO):

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \cdot P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó:

- + n: cỡ mẫu tối thiểu cần thiết.
- + $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$: hệ số tin cậy với mức tin cậy 95%.
- + p = 0,036: tỷ lệ ước tính người bệnh thất bại điều trị theo báo cáo WHO năm 2020 tại Việt Nam.³
- + d = 0,01: sai số tuyệt đối chấp nhận được.

Thay vào công thức, cỡ mẫu tối thiểu là 1.334 người bệnh. Số người bệnh thực tế tham gia nghiên cứu là 2.026.

Cách chọn mẫu

Áp dụng phương pháp chọn mẫu có chủ đích, gồm khoảng 1.000 người bệnh tại Bệnh

viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (NHTD) và 1.000 người bệnh tại 10 cơ sở y tế còn lại (mỗi cơ sở khoảng 100 người bệnh).

Chỉ số nghiên cứu

Tiêu chuẩn chẩn đoán thất bại điều trị: tải lượng HIV trên 1.000 bản sao/ml.^{3,6}

Đánh giá kháng thuốc: dựa trên kết quả phân tích gen từ phần mềm Stanford HIVDB (phiên bản 3.0 đến 9.0).

Tỷ lệ thất bại điều trị tại các thời điểm T6, T12, T18, T24: là tỷ lệ giữa số người bệnh HIV thất bại điều trị tại thời điểm xét nghiệm sau 6,12,18,24 tháng tính từ khi người bệnh bắt đầu tham gia nghiên cứu trên tổng số người bệnh HIV tham gia nghiên cứu.

Tỷ lệ xuất hiện đột biến gen kháng thuốc trong nhóm thất bại điều trị: là tỷ lệ giữa số người bệnh HIV có gen kháng thuốc trên tổng số người bệnh HIV thất bại điều trị tại các thời điểm tương ứng.

Quy trình nghiên cứu

Người bệnh sau khi đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được thu thập các thông tin ban đầu và lấy mẫu máu để xét nghiệm đo tải lượng HIV. Trường hợp kết quả tải lượng HIV tại thời điểm ban đầu (T0) dưới ngưỡng phát hiện (< 50 bản sao/ml), người bệnh được tiếp tục theo dõi và lấy mẫu máu định kỳ mỗi 6 tháng, các mẫu máu được tách huyết tương và được sử dụng để xét nghiệm đo tải lượng HIV. Những mẫu huyết tương có kết quả tải lượng HIV trên 1.000 bản sao/ml tiếp tục được xét nghiệm giải trình tự vùng gen reverse transcriptase (RT) và protease (PR) để xác định đột biến gen kháng thuốc. Nếu người bệnh đang sử dụng phác đồ có chứa dolutegravir, vùng gen integrase (IN) cũng được giải trình tự bổ sung.

Mẫu máu được thu thập vào ống chứa EDTA, ly tâm tách huyết tương và bảo quản ở -80°C, sau đó chuyển đến phòng xét nghiệm

trung tâm tại NHTD và các xét nghiệm được thực hiện tại đây. Mẫu huyết tương được đo tải lượng HIV bằng bộ xét nghiệm COBAS/TaqMan HIV-1 Test v2.0 (Roche Diagnostics, Thụy Sĩ) trên hai hệ thống tự động COBAS AmpliPrep và COBAS TaqMan. Đối với các mẫu huyết tương có kết quả tải lượng HIV trên 1.000 bản sao/ml tiếp tục được giải trình tự gen bằng phương pháp Sanger trên thiết bị 3500 Genetic Analyzer (hãng Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, Hoa Kỳ). Kết quả trình tự các đoạn gen được tải lên cơ sở dữ liệu kháng thuốc Stanford (<https://hivdb.stanford.edu/>) để phân tích xác định các đột biến gen kháng thuốc và mức độ kháng thuốc liên quan. Kết quả tải lượng HIV, trình tự gen, các đột biến và mức độ kháng thuốc (nếu có) và các khuyến nghị điều trị cũng được cập nhật lên hệ thống dữ liệu HIV (<https://hiv-satreps.com/>), các bác sĩ tại các cơ sở điều trị có thể truy cập và sử dụng để điều chỉnh phác đồ ARV phù hợp theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam.

Phân tích thống kê

Dữ liệu được trích xuất và xử lý sơ bộ trên phần mềm Microsoft Excel. Sau đó, dữ liệu được phân tích bằng phần mềm IBM SPSS Statistics phiên bản 22.0, sử dụng các phương pháp thống kê y học phù hợp. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần suất và tỷ lệ phần trăm. So sánh giữa các nhóm được thực hiện bằng phép kiểm định Chi-squared hoặc kiểm định Fisher exact test, tùy theo điều kiện áp dụng. Các biến định lượng được mô tả bằng giá trị trung bình, độ lệch chuẩn và được so sánh bằng kiểm định Student's t-test. Mức ý nghĩa thống kê được xác định khi giá trị $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng một phần số liệu từ dự án "Thiết lập hệ thống phản hồi thông tin từ phòng xét nghiệm tới người bệnh vì một chương trình thuốc kháng virus (ARV) hiệu quả

bền vững và ngăn ngừa nhiễm HIV mới tại Việt Nam” (SATREPS), do cơ quan hợp tác quốc tế Nhật Bản (JICA) tài trợ.

Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (Số: 17/HDDD-NDTU) và Trường Đại học Y Hà Nội (Số: 677/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN).

III. KẾT QUẢ

Trong tổng số 7.432 người bệnh đang điều

trị ARV tại 11 cơ sở y tế, 2.373 người bệnh đã được xét nghiệm. Sau khi loại trừ những người bệnh có: tải lượng virus vượt ngưỡng; thiếu kết quả xét nghiệm do thiếu mẫu bệnh phẩm, mẫu bệnh phẩm không ra kết quả tải lượng HIV và/hoặc giải trình tự gen; không theo dõi được do tử vong, mất dấu, chuyển tuyến. Tất cả các trường hợp bị loại trừ không liên quan đến thất bại điều trị. Kết quả của 2.026 người bệnh nhiễm HIV đang điều trị ARV đã được đưa vào phân tích.

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng của người bệnh HIV theo tình trạng điều trị

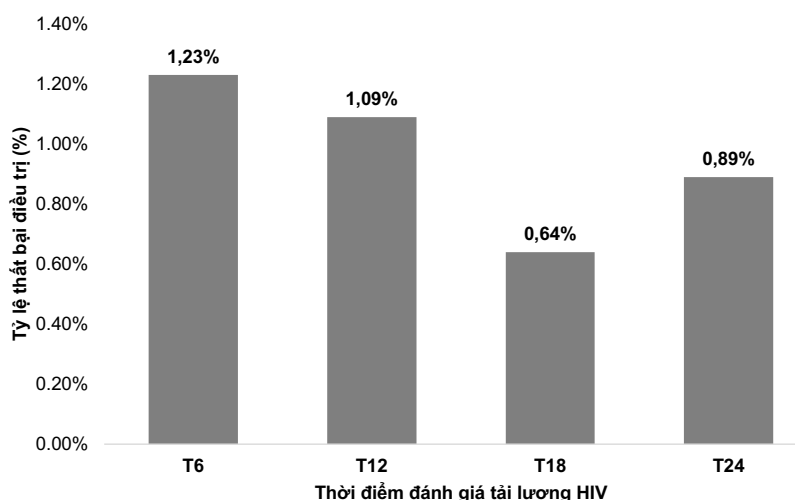
Đặc điểm	Tổng số (n = 2.026)	Đáp ứng điều trị (n = 1.959)	Thất bại điều trị (n = 67)	Giá trị p
Giới tính				
Nam	1.186 (58,54)	1.146 (58,50)	40 (59,70)	0,84*
Nữ	840 (41,46)	813 (41,50)	27 (40,30)	
Tuổi ($\bar{x} \pm SD$)	42,93 $\pm$ 8,56	42,99 $\pm$ 8,44	41,27 $\pm$ 11,49	0,23**
Thời gian điều trị ARV				
< 1 năm	17 (0,84)	14 (0,71)	3 (4,48)	0,003*
1 - 5 năm	251 (11,30)	239 (12,20)	12 (17,91)	
5 - 10 năm	958 (47,29)	933 (47,63)	25 (37,31)	
≥ 10 năm	800 (39,49)	773 (39,46)	27 (40,30)	
$\bar{x} \pm SD$	9,21 $\pm$ 3,72	9,23 $\pm$ 3,69	8,57 $\pm$ 4,48	0,23**
Thời gian nhiễm HIV				
< 1 năm	15 (0,74)	12 (0,61)	3 (4,48)	0,02*
1 - 5 năm	229 (11,30)	218 (11,13)	11 (16,42)	
5 - 10 năm	784 (38,70)	760 (38,80)	24 (35,82)	
≥ 10 năm	998 (49,26)	969 (49,46)	29 (43,28)	
$\bar{x} \pm SD$	10,25 $\pm$ 4,36	10,28 $\pm$ 4,33	9,27 $\pm$ 4,98	0,06**

Đặc điểm	Tổng số (n = 2.026)	Đáp ứng điều trị (n = 1.959)	Thất bại điều trị (n = 67)	Giá trị p
Đường lây truyền HIV				
Quan hệ tình dục khác giới	1.332 (65,75)	1.298 (66,26)	34 (50,75)	< 0,001*
Tiêm chích ma túy	437 (21,57)	426 (21,75)	11 (16,42)	
Quan hệ đồng giới nam	51 (2,52)	48 (2,45)	3 (4,48)	
Từ mẹ sang con	15 (0,74)	10 (0,51)	5 (7,46)	
Không xác định	191 (9,43)	177 (9,04)	14 (20,90)	
Cơ sở điều trị				
NHTD	1.092 (53,90)	1.066 (54,42)	26 (38,81)	0,012*
Cơ sở khác	934 (46,10)	893 (45,58)	41 (61,19)	
Phác đồ ARV				
Có DTG	1.343 (66,29)	1.316 (67,18)	27 (40,30)	≤ 0,001*
Không có DTG	683 (33,71)	643 (32,81)	40 (59,70)	

Ghi chú: Các giá trị được trình bày dưới dạng n (%) hoặc trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($\bar{x} \pm SD$); Kiểm định Chi-squared (*); kiểm định Student's t-test (**); DTG: Dolutegravir.

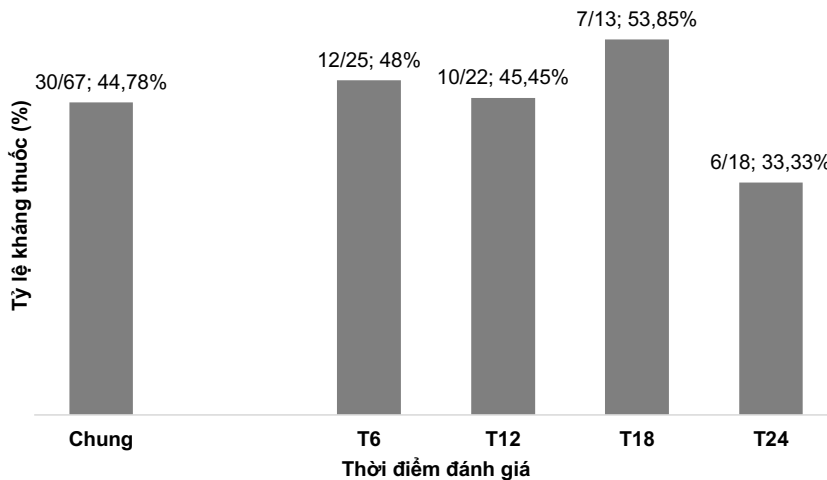
Có 67 người bệnh được xác định thất bại điều trị với ít nhất một lần có kết quả tải lượng

HIV trên 1.000 bản sao/ml trong 24 tháng theo dõi; 1.959 người bệnh duy trì đáp ứng điều trị. So sánh giữa nhóm thất bại điều trị và nhóm đáp ứng điều trị cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về đường lây truyền, cơ sở điều trị và phác đồ có DTG.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ thất bại điều trị HIV theo từng mốc thời gian theo dõi (n = 2026)

Tỷ lệ thất bại điều trị tại các thời điểm đánh giá sau 6 tháng (T6), 12 tháng (T12), 18 tháng (T18) và 24 tháng (T24), lần lượt là 1,23%, 1,09%, 0,64% và 0,89%.



Biểu đồ 2. Phân bố tỷ lệ xuất hiện đột biến gen kháng thuốc trong nhóm thất bại điều trị

Tỷ lệ người bệnh có đột biến gen kháng thuốc trong nhóm 67 người bệnh thất bại điều trị trong suốt thời gian theo dõi là 44,78%, tại các thời điểm sau 6 tháng (T6), sau 12 tháng (T12),

sau 18 tháng (T18) và sau 24 tháng (T24) kể từ lúc bắt đầu vào nghiên cứu lần lượt là: 48%, 45,45%, 53,85% và 33,33% (Biểu đồ 2).

Bảng 2. Các đột biến gen kháng thuốc nhóm NRTI, NNRTI và PI phát hiện trong quá trình theo dõi

Đột biến gen	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%) trên số người có đột biến (n = 30)	Tỷ lệ (%) trên số người thất bại điều trị (n = 67)
Nhóm NRTI			
M184I/V	14	46,67	20,90
V75I/M/I	8	26,67	11,94
T215F/TNSY/Y	6	20,00	8,96
D67N/G	5	16,67	7,46
K219E/Q	4	13,33	5,97
K70R/G	3	10,00	4,48
M41L	3	10,00	4,48
E44D	2	6,67	2,99
L210W	2	6,67	2,99
S68G	2	6,67	2,99
K65R	1	3,33	1,49

Đột biến gen	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%) trên số người có đột biến (n = 30)	Tỷ lệ (%) trên số người thất bại điều trị (n = 67)
L74I	1	3,33	1,49
T69D	1	3,33	1,49
Nhóm NNRTI			
V106I/VI	9	30,00	13,43
K103N/KN	8	26,67	11,94
G190A	5	16,67	7,46
K101E/HQ	5	16,67	7,46
P225H	5	16,67	7,46
Y181C/YC	5	16,67	7,46
A98G	4	13,33	5,97
Y179E/VE/VD	4	13,33	5,97
H221Y/HY	2	6,67	2,99
V108I	2	6,67	2,99
Y188L/FL	2	6,67	2,99
F227L	1	3,33	1,49
M230L	1	3,33	1,49
N348I	1	3,33	1,49
Y318F	1	3,33	1,49
Nhóm PI			
M46I/MI	2	6,67	2,99
I54V	1	3,33	1,49
V82A	1	3,33	1,49

NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitor

Có 13 vị trí đột biến gen kháng thuốc nhóm NRTI, 15 vị trí đột biến gen kháng thuốc nhóm NNRTI và 3 vị trí đột biến gen kháng thuốc nhóm PI. Các trường hợp thất bại điều trị mà trong

phác đồ có sử dụng DTG đều được giải trình tự gen bổ sung vùng gen integrase và không phát hiện đột biến gen kháng thuốc nhóm này.

Bảng 3. Tỷ lệ kháng thuốc của các loại thuốc ARV (n = 30)

Tên thuốc	Kháng cao n (%)	Trung gian n (%)	Kháng thấp n (%)	Nhạy n (%)
Nhóm NRTI				
ABC	6 (20,00)	2 (6,67)	7 (23,33)	15 (50,00)
AZT	4 (13,33)	4 (13,33)	1 (3,33)	21 (70,00)
D4T	6 (20,00)	5 (16,67)	2 (6,67)	17 (56,67)
DDI	6 (20,00)	3 (10,00)	7 (23,33)	14 (46,67)
FTC	13 (43,33)	1 (3,33)	0 (0)	16 (53,34)
3TC	12 (40,00)	1 (3,33)	0 (0)	17 (56,67)
TDF	2 (6,67)	2 (6,67)	4 (13,33)	22 (73,33)
Nhóm NNRTI				
DOR	5 (16,67)	5 (16,67)	12 (40,00)	8 (26,67)
EFV	15 (50,00)	2 (6,67)	3 (10,00)	10 (33,33)
ETR	4 (13,33)	3 (10,00)	14 (46,67)	9 (30,00)
NVP	16 (53,33)	2 (6,67)	9 (30,00)	3 (10,00)
RPV	5 (16,67)	4 (13,33)	11 (36,67)	10 (33,33)
Nhóm PI				
ATV/r	0 (0)	1 (3,33)	2 (6,67)	27 (90,00)
DRV/r	0 (0)	0 (0)	0 (0)	30 (100)
FPV/r	0 (0)	1 (3,33)	2 (6,67)	27 (90,00)
IDV/r	1 (3,33)	0 (0)	2 (6,67)	27 (90,00)
LPV/r	0 (0)	1 (3,33)	2 (6,67)	27 (90,00)
NFV/r	1 (3,33)	2 (6,67)	0 (0)	27 (90,00)
SQV/r	0 (0)	1 (3,33)	2 (6,67)	27 (90,00)
TPV/r	0 (0)	0 (0)	0 (0)	30 (100)

Nhóm NRTI: ABC: Abacavir; AZT: Zidovudine; D4T: Stavudine; DDI: Didanosine; FTC: Emtricitabine; 3TC: Lamivudine; TDF: Tenofovir Disoproxil Fumarate;

Nhóm NNRTI: DOR: Doravirine; EFV: Efavirenz; ETR: Etravirine; NVP: Nevirapine; RPV: Rilpivirine;

Nhóm PI: ATV/r: Atazanavir/ritonavir; DRV/r: Darunavir/ritonavir; FPV/r: Fosamprenavir/ritonavir; IDV/r: Indinavir/ritonavir; LPV/r: Lopinavir/ritonavir; NFV/r: Nelfinavir/ritonavir; SQV/r: Saquinavir/ritonavir; TPV/r: Tipranavir/ritonavir.

Tỷ lệ kháng với các thuốc thuộc nhóm NNRTI dao động từ 66,67% đến 90%. Các thuốc thường được sử dụng như Efavirenz (EFV) và Nevirapine (NVP) có tỷ lệ kháng cao lần lượt là 50,00% và 53,33%. Trong nhóm NRTI, tỷ lệ kháng cao với Lamivudine (3TC) và Emtricitabine (FTC) lần lượt là 40,00% và 43,33%. Ngoài ra, có 3/30 người bệnh (10%) được ghi nhận kháng với Lopinavir/ritonavir (LPV/r).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu theo dõi dọc trên 2.026 người bệnh HIV đang điều trị ARV tại 11 cơ sở y tế ở Việt Nam giai đoạn 2020 - 2023, chúng tôi nhận thấy hiệu quả điều trị về mặt virus học và khả năng duy trì kết quả điều trị rất tốt trong suốt thời gian nghiên cứu, mặc dù trong thời điểm này có những biến động lớn về xã hội và lâm sàng như chuyển đổi sang dịch vụ HIV dựa trên bảo hiểm y tế, ảnh hưởng của đại dịch Covid-19 và mở rộng DTG trong phác đồ điều trị. Tỷ lệ thất bại điều trị tương ứng với các mốc cụ thể sau 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng và 24 tháng theo dõi dao động từ 0,64% đến 1,23%. Tỷ lệ này thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam cũng như tại các quốc gia khác. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), trong khảo sát toàn quốc năm 2020 tại Việt Nam, tỷ lệ đáp ứng điều trị sau 12 ± 3 tháng là 96,4%, tương ứng tỷ lệ thất bại điều trị là 3,6%. Đây cũng là tỷ lệ ức chế virus cao nhất trong số 20 quốc gia tham gia khảo sát kháng thuốc của WHO giai đoạn 2014 - 2021.³ Trong khi đó, các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam ghi nhận tỷ lệ thất bại điều trị cao hơn: 4,9% vào năm 2014 và 7,0% vào năm 2016.^{7,8} Tại một số quốc gia khác, tỷ lệ thất bại điều trị cũng cao hơn như Thái Lan là 4,5% và thậm chí vượt quá 10% như tại Ethiopia.^{9,10} Tỷ lệ thất bại điều trị duy trì ở mức thấp cho thấy hiệu quả lâm sàng của

các phác đồ đang được sử dụng để điều trị cho người bệnh HIV tại Việt Nam, đồng thời nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi tải lượng HIV định kỳ giúp phát hiện sớm thất bại điều trị và điều chỉnh phác đồ kịp thời.

Trong số 67 người bệnh thất bại điều trị, chỉ có 30 trường hợp phát hiện đột biến gen kháng thuốc, chiếm tỷ lệ 44,78%. Tỷ lệ xuất hiện đột biến gen trong nhóm thất bại điều trị dao động từ 33,33% đến 53,85% tương ứng với các thời điểm xét nghiệm trong quá trình theo dõi. Tính trên toàn bộ quần thể nghiên cứu gồm 2.026 người bệnh, tỷ lệ thất bại điều trị do đột biến gen kháng thuốc tích lũy trong 24 tháng chỉ chiếm 1,48%. Tỷ lệ này thấp hơn đáng kể so với các khảo sát trước đây tại Việt Nam, như 4,6% (giai đoạn 2014 - 2016), 3,0% và 3,4% (giai đoạn 2017 - 2018).^{7,11} Trong số các trường hợp thất bại điều trị, tỷ lệ người bệnh có đột biến gen kháng thuốc (44,78%) cũng thấp hơn nhiều so với các giai đoạn trước: 94,8% (2014 - 2016), 88,5% (2017 - 2018) và 58,7% (2020).^{3,7,11} DTG là thuốc mới được đưa vào Việt Nam tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, trong nghiên cứu của chúng tôi có 1343 người bệnh (66,29%) sử dụng phác đồ có DTG tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Tỷ lệ thất bại điều trị thấp hơn có ý nghĩa thống kê trong nhóm có sử dụng DTG trong phác đồ so với nhóm không có DTG (Bảng 1), tuy vậy vẫn có 27 người bệnh trong nhóm này thất bại điều trị, trong số đó có những người bệnh không có đột biến gen kháng thuốc (thất bại điều trị do không tuân thủ) hoặc có đột biến gen kháng thuốc HIV kháng lại hai thuốc còn lại trong phác đồ dẫn tới DTG là thuốc duy nhất có tác dụng trong phác đồ. Tất cả các người bệnh này đều được giải trình tự đoạn IN và không thấy bất cứ đột biến gen kháng thuốc nào. Như vậy mặc dù tỷ lệ xuất hiện đột biến gen kháng thuốc trên quần thể người bệnh HIV rất thấp và không ghi nhận xu hướng gia tăng tỷ lệ kháng thuốc HIV ở Việt Nam trong giai đoạn

này nhưng việc xét nghiệm gen kháng thuốc có vai trò quan trọng giúp điều chỉnh phác đồ ARV kịp thời tăng hiệu quả điều trị.

Trong số 30 người bệnh có đột biến gen kháng thuốc có tới 27 người bệnh mang các đột biến kháng NNRTI, các vị trí phổ biến nhất gồm V106I/VI và K103N/KN. V106I/VI gặp phổ biến nhất nhưng đột biến này thường xuất hiện đơn lẻ hoặc đi kèm với đột biến phụ khác nên chỉ gây kháng vừa với EFV và NVP. Tiếp theo là K103N/KN, đây là đột biến chính gây kháng mạnh với EFV và NVP, đặc biệt đột biến này thường đi kèm với các đột biến tăng cường khác như P225H làm mất tác dụng của hai thuốc trên. Đột biến K101E/HQ cũng hay đi kèm với các đột biến tăng cường khác gây giảm hiệu quả của EFV và NVP.¹² Chúng tôi cũng ghi nhận 15 vị trí đột biến NRTI, trong đó M184I/V là phổ biến nhất gặp ở 14/17 bệnh nhân. Đột biến này gây kháng mạnh với Lamivudine (3TC) nhưng đồng thời làm giảm khả năng nhân lên của HIV và tăng nhạy cảm với AZT, TDF - do đó 3TC vẫn được duy trì trong các phác đồ.^{13,14} Tuy nhiên các tổ hợp đột biến hay gặp là M184V kết hợp với V75M hoặc T215F hoặc D67N và K219Q/E, M41L + L210W + T215F/Y cho thấy các người bệnh này đã từng được điều trị các thuốc chứa D4T, AZT và 3TC trước đó và gây kháng các thuốc này. Đối với nhóm PI, ba vị trí đột biến được phát hiện gồm M46I/MI, I54V và V82A. Trong đó, I54V liên quan đến kháng DRV/r, trong khi V82A có thể tăng nhạy cảm với DRV/r khi phối hợp với ritonavir. Trường hợp người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi mang đồng thời I54V và V82A nên không ghi nhận kháng với DRV/r, nhưng kháng trung gian với LPV/r.¹⁵ Đột biến M46I/MI chỉ gây kháng mức thấp với LPV/r.

Hạn chế của nghiên cứu: Trong nghiên cứu này tiêu chuẩn để đưa vào phân tích khá chặt

chẽ, người bệnh được định kỳ 6 tháng/lần theo dõi và làm xét nghiệm tải lượng HIV và gen kháng thuốc (nếu tải lượng HIV ≥ 1.000 bản sao/ml), kết quả tải lượng virus và giải trình tự gen kháng thuốc được các chuyên gia phân tích và đưa ra khuyến nghị cụ thể trên từng người bệnh, ngoài ra hơn một nửa số người bệnh được theo dõi, điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương - một cơ sở điều trị chuyên sâu về HIV nên kết quả nghiên cứu có thể chưa đại diện cho toàn quốc.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả điều trị ARV tại các cơ sở y tế ở Việt Nam vẫn được duy trì ổn định đạt mức trên 98% trong giai đoạn Việt Nam đang chuyển đổi sang dịch vụ HIV dựa trên bảo hiểm y tế, sự xuất hiện của đại dịch Covid-19 và sự mở rộng sử dụng DTG trong phác đồ điều trị. Tuy nhiên, sự xuất hiện đa dạng của các đột biến gen kháng thuốc ở cả 3 nhóm NNRTI, NRTI và PI nhấn mạnh tầm quan trọng của việc duy trì hệ thống giám sát và cập nhật phác đồ phù hợp. Để đảm bảo hiệu quả điều trị bền vững, cần tiếp tục đầu tư cho hệ thống giám sát kháng thuốc định kỳ và tăng cường kết nối thông tin giữa các tuyến điều trị, giúp bác sĩ can thiệp kịp thời và đồng bộ hơn trong quản lý người bệnh HIV.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi dự án JICA/AMED SATREPS (AMED: 23jm0110018h0006). Các nhà tài trợ không tham gia vào thiết kế nghiên cứu, thu thập dữ liệu, phân tích hoặc viết báo.

Chúng tôi chân thành cảm ơn các nhà tài trợ và các cơ sở điều trị ARV tại các địa điểm nghiên cứu đã hỗ trợ chúng tôi thu thập dữ liệu và thực hiện các xét nghiệm trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Deeks SG, Archin N, Cannon P, et al. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nat Med*. 2021; 27(12): 2085-2098. doi:10.1038/s41591-021-01590-5.
2. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2016; 316(2): 191-210. doi:10.1001/jama.2016.8900.
3. World Health Organization. HIV drug resistance report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>. Accessed June 11, 2025.
4. Todini N, Hammett TM, Fryatt RJ. Integrating HIV/AIDS in Vietnam's social health insurance scheme: Experience and lessons from the Health Finance and Governance Project, 2014-2017. *Health Syst Reform*. 2018; 4(2): 114-124. doi:10.1080/23288604.2018.1440346.
5. Vu TT, Haley SJ. Universal health insurance program for people living with HIV in Vietnam: an ambitious approach. *J Public Health Policy*. 2023; 44(2): 300-309. doi:10.1057/s41271-023-00411-y.
6. Bộ Y tế. Hướng dẫn điều trị và chăm sóc HIV/AIDS (Quyết định số 5968/QĐ-BYT). Hà Nội: Bộ Y tế; 2021. <https://vaac.gov.vn/files/qd-5968-huong-dan-dieu-tri-va-cham-soc-hivaid.pdf>. Accessed June 11, 2025.
7. Dat VQ, Duong BD, Hai NH, et al. Viral load suppression and acquired HIV drug resistance in adults receiving antiretroviral therapy in Viet Nam: results from a nationally representative survey. *Western Pac Surveill Response J*. 2018; 9(3): 16-24. doi:10.5365/wpsar.2018.9.1.008.
8. Rangarajan S, Colby DJ, Bui DD, et al. Factors associated with HIV viral load suppression on antiretroviral therapy in Vietnam. *Int J MCH AIDS*. 2016; 2(2): 94-101. doi:10.22034/ijma.2016.61700.
9. Nasomsong W, Phokaphol K, Changpradub D. First-line antiretroviral regimen failure and determinants in an urban HIV clinic at Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand: 20 years experience. *HIV AIDS Res Palliat Care*. 2021; 13: 261-269. doi:10.2147/HIV.S302947.
10. Nega J, Taye S, Million Y, Rodrigo C, Eshetie S. Antiretroviral treatment failure and associated factors among HIV patients on first-line antiretroviral treatment in Sekota, northeast Ethiopia. *AIDS Res Ther*. 2020;17:1-9. doi:10.1186/s12981-020-00273-8.
11. World Health Organization. HIV drug resistance report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512831>. Accessed June 11, 2025.
12. Martin EA, Lai M-T, Ngo W, et al. Review of doravirine resistance patterns identified in participants during clinical development. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(5):635-642. doi:10.1097/QAI.0000000000002496.
13. Wainberg MA. The impact of the M184V substitution on drug resistance and viral fitness. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004; 2(1): 147-151. doi:10.1586/14787210.2.1.147.
14. Violin M, Cozzi-Lepri A, Velleca R, et al. Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004; 18(2): 227-235. doi:10.1097/00002030-200401230-00012.
15. Descamps D, Lambert-Niclot S, Marcelin AG, et al. Mutations associated with virological response to darunavir/ritonavir in HIV-1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63(3): 585-592. doi:10.1093/jac/dkn544.

Summary

TREATMENT FAILURE RATE AND HIV DRUG RESISTANCE IN PATIENTS RECEIVING ANTIRETROVIRAL THERAPY IN VIETNAM (2020 – 2023)

In countries with limited financial resources such as Vietnam, drug-resistant HIV poses a significant barrier to the success of antiretroviral therapy. This study followed 2,026 HIV individuals under ARV treatment at 11 healthcare facilities for 24 months to assess treatment failure rates and characterize drug resistance mutations. Eligible participants had undetectable viral load at baseline. Viral load testing was conducted every six months, and genotyping to detect HIV drug resistance mutations was performed in cases of treatment failure. The proportions of treatment failure at 6, 12, 18, and 24 months were 1.23%, 1.09%, 0.64%, and 0.89%, respectively. Among the 67 individuals who experienced treatment failure, 30 patients (44.78%) had detectable drug resistance mutations. The mutations conferred resistance to all three major classes of antiretroviral agents: protease inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. These findings demonstrate that routine viral load monitoring, timely genotypic resistance testing, and appropriate treatment adjustment play a critical role in maintaining low treatment failure rates. Expanding access to these services is essential for improving HIV management and limiting the spread of drug-resistant strains in resource-limited settings.

Keywords: HIV, treatment failure, drug resistance, mutation.